

低分子肝素诱发肝损伤：个案报道并文献统计分析

孙丽^{1,2}, 高雷^{1,2}, 李霖^{1,2}, 管艺^{1,2}, 李季梅^{3*} (1.合肥市口腔医院药剂科, 合肥 230000; 2.安徽医科大学合肥口腔临床学院, 合肥 230000; 3.天津市宁河区医院药剂科, 天津 301500)

摘要: **目的** 探讨低分子肝素诱发的肝脏系统不良反应。**方法** 报告 1 例低分子肝素致患者肝损伤的不良反应, 检索国内外相关文献, 汇总后进行文献统计分析。**结果** 共检索到相关文献 15 篇, 提取病例 23 例。其中男性 12 例, 女性 11 例, 患者年龄为 26~75 岁(平均年龄 54 岁)。原发病主要为肺栓塞和深静脉血栓(肺栓塞多于深静脉血栓)。诱发的肝脏系统不良反应主要有肝细胞损伤型(7 例)、混合型(7 例)、胆汁淤积型(1 例)、未知(9 例)。从开始接受低分子肝素治疗到诱发肝脏系统不良反应的时间为 1~33 d(平均 6 d)。出现不良反应后 10 例停药, 11 例停药并予对症治疗, 2 例无任何处理。不良反应结果中除 1 例患者结果未知以外, 其余 22 例患者停用低分子肝素后, 肝功能均好转, 有 11 例患者康复, 1 例患者康复时间未知, 其余 10 例患者的平均康复时间为 66.5 d。**结论** 低分子肝素相关的肝损伤是不常见和可逆的, 康复时间长, 建议关注低分子肝素对肝脏的不良反应, 在使用低分子肝素期间定期监测肝功能相关指标, 以便及时发现、诊断和治疗药物性肝损伤, 保障患者用药安全。

关键词: 低分子肝素; 肝损伤; 不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)02-0243-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.014

引用本文: 孙丽, 高雷, 李霖, 等. 低分子肝素诱发肝损伤: 个案报道并文献统计分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 243-248.

Low Molecular Weight Heparin as Cause of Liver Injury: Case Report and Literature Review

SUN Li^{1,2}, GAO Lei^{1,2}, LI Lin^{1,2}, GUAN Yi^{1,2}, LI Jimei^{3*} (1.Department of Pharmacy, Hefei Stomatological Hospital, Hefei 230000, China; 2.Hefei Stomatological Clinical College, Anhui Medical University, Hefei 230000, China; 3.Department of Pharmacy, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the adverse reactions of liver system induced by low molecular weight heparin(LMWH). **METHODS** One case of liver injury induced by LMWH was reported. Relevant literatures at home and abroad were retrieved and analyzed statistically. **RESULTS** A total of 15 related reports were retrieved and 23 cases were identified in the study. There were 12 males and 11 females patients with the age ranged from 26 to 75 years(mean age 54 years). The primary diseases were pulmonary embolism and deep vein thrombosis (pulmonary embolism was more than deep vein thrombosis). The adverse reactions induced by the liver system were mainly hepatocellular injury type($n=7$), mixed pattern of injury($n=7$), cholestatic injury($n=1$) and unknown($n=9$). The average duration from an initiation of LMWH treatment to an induction of adverse reactions of liver dysfunction was 1 to 33 d(mean 6 d). LMWH was then discontinued for 10 cases, 11 cases were stopped and given symptomatic treatment, and 2 patients did not receive any treatment. Among the adverse reaction results, except for one patient whose outcome was unknown, the liver function of the remaining 22 patients improved after the discontinuation of LMWH, 11 patients were recovered, and the recovery time of one patient was unknown. The average recovery time of the remaining 10 patients was 66.5 d. **CONCLUSION** LMWH related liver injury is not common and reversible, and the recovery time of liver injury is long. While prescribing LMWH, clinicians and pharmacists should pay close attention to adverse reactions of liver and regularly monitor the changes of liver function parameters, in order to timely detection, diagnosis and treatment of drug-induced liver injury, to ensure the safety of patients with medication.

KEYWORDS: low molecular weight heparin; liver injury; adverse reactions

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是由普通肝素经酶解或化学降解的方法制得的肝素片段, 主要用于静脉血栓栓塞和急性冠状动脉综合征的治疗。与普通肝素相比, LMWH 的抗凝作用可预测性更好, 长期使用引起骨质疏

松、血小板减少和血栓的风险较小^[1], 安全性相对较好。出血和血小板减少是肝素类药物众所周知的不良反应, 而其他的如药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)往往容易被忽视, 导致诊断延迟。DILI 是一种严重的药品不良反应, 重

作者简介: 孙丽, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: sunli_cen@163.com

*通信作者: 李季梅, 女, 主任药师 E-mail: lijimei321@163.com

者可致急性肝衰竭甚至死亡，迄今仍缺乏简便、客观、特异的诊断指标和特效治疗手段^[2]。因此临床上快速识别由 LMWH 引起的 DILI，最大限度地减少过度和不必要的检查，并及时采取治疗措施非常重要。

笔者报道 1 例静脉血栓患者使用 LMWH 治疗后出现肝损伤的个案，这是国内首次采用因果关系评估法(RUCAM)进行评估的相关病例。由此病例出发，笔者检索了国内外关于 LMWH 诱发患者 DILI 的文献报道并进行汇总分析，目的是确定报道的病例数、平均年龄、低分子肝素的治疗剂量、开始治疗至出现症状之间的时间间隔、处理措施以及症状缓解所需的时间，进而找出其发生的规律和特点，为临床安全用药提供理论依据。

1 病例资料

患者，男，41 岁，就诊于天津市宁河区医院呼吸内科，无肝病史，入院诊断为“下肢静脉血栓、肺栓塞”，入院后积极完善相关检查，给予吸氧，监测生命体征，软食，注射用血栓通活血(450 mg, qd, 静脉滴注)，达肝素钠(5 000 IU, q12h, 皮下注射)、华法林抗凝(2.5 mg, qd, 口服)，对症支持治疗。入院(8 月 15 日)肝功能检查示：ALT 34 U·L⁻¹，AST 23 U·L⁻¹，ALP 51 U·L⁻¹，所有其他实验室检测值包括白蛋白、胆红素、R-GT、肌酐均正常。此后患者病情平稳，未有恶化迹象。入院 d6(8 月 21 日)复查肝功能：ALT(272 U·L⁻¹)和 AST(121 U·L⁻¹)均快速上升；结合入院时患者肝功能正常，考虑 DILI。予以暂停血栓通，更换为银杏达莫活血，加用谷胱甘肽 1.2 g 静脉滴注保肝，暂停泮托拉唑，更换为兰索拉唑抑酸护胃，加用水飞蓟宾、双环醇口服保肝治疗；继续使用华法

林钠和达肝素钠治疗肺栓塞；入院 d10(8 月 25 日)复查肝功能：ALT 287 U·L⁻¹，ALT 93 U·L⁻¹，提示无好转，停用达肝素钠，继续使用华法林钠且加大剂量(3.75 mg, qd 口服)，继续给予保肝治疗，此后监测肝功能，异常指标逐渐好转，见表 1。患者于 9 月 6 日好转出院，后于门诊定期复查肝功能。DILI 的诊断仍属排他性诊断，需要排除其他致病因素，并且确认诱发药物与高转氨酶之间的时间关系^[3]。经查阅药品说明书，发现患者入院后所使用的 4 个药物均有肝脏系统不良反应，但是仅 LMWH 的使用时间与 ALT/AST 升高存在合理的时间逻辑关系，且根据国家不良反应监测中心关联性评价方法为很可能；根据诺氏评估量表法(Naranjo 法)，得分为 5 分，结果为很可能有关。因此，笔者推断该药物不良反应由达肝素钠引起的可能性大。

患者入院时，甲型、乙型和丙型肝炎的急性病毒性肝炎血清学以及 EB 病毒和巨细胞病毒的血清学均为阴性。患者无非酒精性脂肪肝的危险因素，无酗酒史，无营养不良，近期末接触任何肝病患者，无严重低血压或充血性心力衰竭。采用 RUCAM 系统对该病例进行评分，总分为 9，为极有可能的 DILI。根据国际医学组织理事会^[2]对 DILI 的判断标准，该患者 ALT=5.44 ULN、ALP=0.4 ULN，R=13.6，考虑为肝细胞损伤型。

2 文献复习

2.1 文献检索

检索英文数据库 PubMed/Med-line、MedSci；中文数据库中国知网(CNKI)、万方数据库、维普等。中文检索词为“低分子肝素、致或引起、不良反应、肝炎或肝损伤或肝功能异常或药物损伤

表 1 患者肝功能指标变化

Tab. 1 Clinical laboratory values of patient

指标	参考值	8 月 15 日	8 月 21 日	8 月 25 日	8 月 30 日	9 月 2 日	9 月 6 日	9 月 12 日	9 月 19 日	9 月 26 日
ALT/U·L ⁻¹	9~50	34	272	287	207	139	123	104	49	43
AST/U·L ⁻¹	14~40	23	121	93	73	55	64	55	34	37
总胆红素/mg·dL ⁻¹	1.71~26	11.1			9.9			13.3	10.9	10.7
直接胆红素/mg·dL ⁻¹	1.71~6.84	3.9			5.9			4.7	4.2	4.9
ALP/U·L ⁻¹	45~125	51	50					52	53	48
R 值			13.6					5		
RUCAM 评分			9							
合并用药情况	8 月 15 日—8 月 20 日：达肝素钠、注射用血栓通、华法林钠片、注射用泮托拉唑钠钠 8 月 21 日—8 月 25 日：达肝素钠、银杏达莫注射液、注射用还原性谷胱甘肽、华法林钠片、注射用兰索拉唑、水飞蓟宾胶囊、双环醇片 8 月 26 日—9 月 6 日：银杏达莫注射液、注射用还原性谷胱甘肽、华法林钠片、注射用兰索拉唑、水飞蓟宾胶囊、双环醇片									

或肝酶升高或肝衰竭或胆红素升高”。英文检索词为 low-molecular-weight heparins(LMWH)、induce、adverse reactions、hepatitis、liver injury、abnormal liver function、hepatocellular injury、drug injury、hepatic injury、liver failure、elevation of liver enzymes。检索截止时间为 2021 年 12 月, 不包括尚未发表在公开刊物上的文章。研究对象限定为“人类”, 研究语言限定为“中文和英文”。

2.2 文献筛选及提取

通过以下方式评估 LMWH 诱发的肝损伤不良反应报告的标题和摘要: ①现有全文; ②人类受试者; ③病例报告; ④排除信息不完整的研究或重复文献, 文献提取流程见图 1。根据研究目的设计文献资料提取表, 见表 2。由于本研究所有文献均为不良反应个案报道, 因此未使用其他标准进一步评估研究质量。

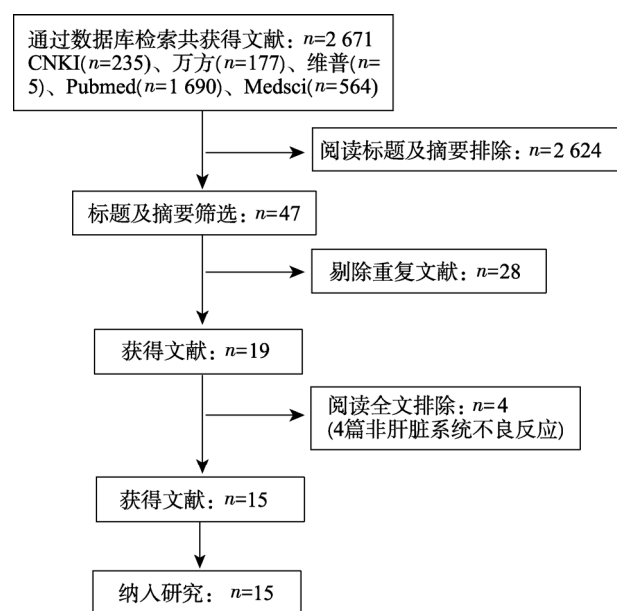


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flow chart

2.3 结果

根据文献检索结果, 共有 15 篇文献^[3-17](23 例病例)纳入研究。23 个病例中男性 12 例, 女性 11 例, 患者年龄为 26~75 岁(平均年龄 54 岁)。诱发的肝脏系统不良反应主要有肝细胞损伤型(7 例)、混合型(7 例)、胆汁淤积型(1 例)、未知(9 例)。从开始接受 LMWH 治疗到诱发肝脏系统不良反应的时间为 1~33 d(平均 6 d)。出现不良反应后 10 例停药, 11 例停药并予对症治疗, 2 例无任何处理。原发病主要为肺栓塞和深静脉血栓(肺栓塞多于静

脉血栓), 不良反应结果中除 1 例患者结果未知以外, 其余 22 例患者停用 LMWH 后, 肝功能均好转, 有 11 例患者康复, 1 例患者康复时间未知, 其余 10 例患者的平均康复时间为 66.5 d, 见表 2。

3 讨论

23 例患者中, 出现不良反应后 10 例停药, 11 例停药并予对症治疗, 2 例无任何处理。通过对国内外文献的统计分析, LMWH 诱发的 DILI, 在停用 LMWH 后肝功能均出现好转, 有 11 例患者康复, 但是康复时间较长, 平均为 66.5 d。应用 LMWH 后发生肝脏系统不良反应的患者男性多于女性, 原发病主要为肺栓塞和静脉血栓(肺栓塞多于静脉血栓), 药物日治疗剂量在 80~240 mg, 7 600~16 400 U, 限于文献样本较少, 笔者没有对其与药物不良反应之间的关系作统计学分析, 目前国内外也无统计学数据说明不良反应的发生情况是否与性别和原发病有关。有报道显示, 转氨酶升高的幅度会随着依诺肝素用药频次和剂量的增加而增加, 有剂量相关的可能性^[18-19]。ALT/AST 峰值最高可达 ALT=48 ULN, AST=23 ULN, 但在药物停用 5 个月后肝损伤完全康复^[3]。大多数 DILI 患者无伴随症状, 但可能会出现发热、恶心、呕吐、腹痛和黄疸等症状, 此病例没有出现上述任何症状, 与既往病例报告中报道的 LMWH 肝损伤的典型临床特征一致。典型特征是, 肝损伤具有短潜伏期和可逆性, 不伴有超敏症状, 如发烧、皮疹或嗜酸性粒细胞增多。在本例患者中, 转氨酶升高在 d10 达到峰值, 在停用 LMWH 并实施对症治疗后开始逐渐降低并恢复至正常。虽然 LMWH 引起的肝损伤具有自限性, 停药后能恢复正常, 但是肝损伤康复时间长, 而且接受 LMWH 治疗的患者并发症风险高, 多数需要联合用药。因此密切监测和预防此类不良反应对于改善患者的预后至关重要。

23 例 DILI 中, 依诺肝素 9 例(39.13%), 那屈肝素 6 例(26.09%), 低分子肝素钙 6 例(26.09%), 达肝素钠 2 例(8.70%), 弗西肝素 1 例(4.35%)。经查阅这些药物的说明书发现, 不同 LMWH 药品说明书中引起肝脏系统不良反应的说明有差异, 依诺肝素、那屈肝素和达肝素药品说明书中“不良反应”项中有肝胆系统不良反应的说明, 而注射用低分子肝素钙说明书中无此说明, 弗西肝素未在国内上市。肝损伤的定义有不同的来源和标准, 使

表 2 LMWH 诱发的肝功能不良反应个案报道汇总

Tab. 2 Summary of case reports on abnormal liver function induced by LMWH

参考文献	年龄/岁	性别	原发病	药物	治疗剂量	不良反应类型	不良反 应发生 时间	伴随症状	处理措施	不良反应结果及 康复时间
Carlson 2001 ^[4]	66	女	深静脉血栓	依诺肝素	40 mg, bid	未知	7 d	腹痛	停药	18 d 后康复
Hui 2001 ^[5]	26	女	肺栓塞	依诺肝素	60 mg, bid	胆汁淤积型	4 d		无任何处理	2 个月后康复
	33	男	脑梗死	弗西肝素	3 800 U, bid	混合型	5 d	血清 C ₃ 活性降低	无任何处理	3 个月后康复
Arora 2006 ^[6]	75	男	左心室动脉瘤伴血栓	依诺肝素	未知	肝细胞损伤型	3 d		停药	未知
Baker 2009 ^[7]	29	女	肺栓塞	依诺肝素	90 mg, bid	肝细胞损伤型	1 d	恶心、呕吐	停药	4 d 后康复
常艳 2009 ^[8]	52	男	多发性脑梗死	低分子肝素钙	6 000 U, q12 h	未知	7 d		停药并对症治疗	14 d 好转
孙武 2009 ^[9]	61	女	深静脉血栓	低分子肝素	6 150 U, q12 h	未知	5 d		停药	康复
周虹 2010 ^[10]	46	女	肺栓塞	那屈肝素	8 200 U, q12 h	未知	5 d		停药并对症治疗	3~5 d 后好转
	52	男	肺栓塞	那屈肝素	7 175 U, q12 h	未知	6 d		停药并对症治疗	3~5 d 后好转
	54	男	肺栓塞	那屈肝素	8 200 U, q12 h	未知	3 d		停药并对症治疗	3~5 d 后好转
	67	男	肺栓塞	那屈肝素	7 175 U, q12 h	未知	8 d		停药并对症治疗	3~5 d 后好转
	61	女	肺栓塞	达肝素钠	5 000 U, q12 h	未知	6 d		停药并对症治疗	3~5 d 后好转
Levinson 2012 ^[11]	52	男	血栓性静脉炎	达肝素钠	15 000 U, qd 4 周; 然后 12 500 U, qd 2 周	混合型	33 d	发热、恶心、黄疸	停药并换用维生素 K 抑制剂	5 个月后康复
赵雪娇 2014 ^[12]	53	女	冠心病	低分子肝素钙	5 000 U, q12 h	未知	7 d		停药	好转
Hahn 2015 ^[13]	45	男	硬脑膜静脉血栓	依诺肝素	8 000 U, bid	肝细胞损伤型	4 d		停药	22 d 后 AST 正常, ALT 好转
Pivarnik 2016 ^[14]	57	男	深静脉血栓	依诺肝素	100 mg, bid	肝细胞损伤型	3 d		停药	26 d 康复
杨洪伟 2017 ^[15]	56	女	浅静脉血栓	低分子肝素钙	4 100 U, bid	肝细胞损伤型	6 d	乏力、恶心、厌食	停药并对症治疗	7 d 后好转
LEO 2019 ^[3]	73	男	深静脉血栓	依诺肝素, 那屈肝素	4 000 U, bid 6 d; 0.6 mL, bid, 25 d	肝细胞损伤型	14 d		停药	5 个月后康复
王轍远 2020 ^[16]	29	男	肺栓塞	注射用低分子肝素钙	6 000 U, q12 h	混合型	2 d		停药并对症治疗	好转
	53	女	肺栓塞	注射用低分子肝素钙	6 000 U, q12 h	混合型	4 d		停药并对症治疗	5 d 后康复
	72	女	肺栓塞	依诺肝素钠	6 000 U, q12 h	混合型	5 d		停药并对症治疗	2 d 后康复
	75	女	肺栓塞	那屈肝素钙	5 125 U, q12 h	混合型	4 d		停药并对症治疗	好转
Mehershahi 2020 ^[17]	61	男	肺栓塞	依诺肝素	120 mg, bid	混合型至肝细胞损伤型	6 d		停药	2 个月后康复

用 LMWH 发生转氨酶升高高于 ULN 的发生率为 2.3%~36%, 当定义为高于 3 ULN 时, 发生率降至 5%~9%; 根据不同药物分析, 报道的 AST 和 ALT 高于 3 ULN 的发生率, 依诺肝素分别为 6.1%和 5.9%, 达肝素为 4.7%和 4.2%, 亭扎肝素为 8.8%和 13%, 那屈肝素为 1%~10%^[3]。Girolami 等^[20]报道了 274 例静脉血栓患者, 随机分为普通肝素、那屈肝素和瑞肝素组, 转氨酶升高>2 ULN 发生率分别为 2.9%, 5.7%和 10.3%, 不同药物之间无统计学差异。这表明 LWMH 和普通肝素的肝损伤风

险相似, 可能是一种类效应, 应引起重视。

目前尚不清楚 LMWH 引发肝损伤的机制, 包括肝素对肝细胞的直接不良反应, 免疫介导的超敏反应和肝细胞膜调节 3 种理论^[21]。Dukes 等^[22]认为, 肝细胞损伤可能是由肝素的直接不良反应或过敏反应引起。Hui 等^[5]报道的 2 例肝损伤患者, 1 例经皮肝活检显示存在无胆汁淤积特征的肝细胞坏死灶, 均检测到血清 C₃ 活性降低, 在停用 LMWH 后 C₃ 活性均恢复正常, 可能的病理机制是肝细胞表面发生的抗原-抗体引起的补体介导的免

疫攻击。在 Leo 等^[3]报道的病例中, 肝脏活检可见大量与其他疾病如乙型肝炎类似的紧密排列的毛玻璃样肝细胞。1 例患有 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症患者使用达肝素抗凝治疗后引起混合型肝损伤, 经皮肝活检显示有肝细胞损伤和坏死, 与 Hui 等^[5]报道不同的是细胞内有胆汁淤积的迹象; 另外 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶免疫染色在肝细胞尤其是门静脉周围反应出强阳性, 研究者不确定损伤的机制, 但理论上认为, 患有 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症的成人可能更容易患上 DILI^[11]。23 例病例中仅这 3 例进行了肝活检, 病例数量太少, 无法得出确切的结论。免疫诱导肝毒性的机制是药物及其代谢产物作为半抗原, 与肝特异性蛋白结合形成的抗原刺激机体产生抗体^[23], 但是这种假设似乎不可能, 因为无免疫反应如嗜酸性粒细胞增多, 皮疹和血小板减少的相关报道, 仅有 1 例伴有发热症状, 不排除患者自身疾病的因素。另外一种可能的解释是药物对肝细胞膜的修饰, 肝素类药物诱导脂溶性水解酶释放到血液中, 与肝脏组织结合后修饰肝细胞膜并增加肝酶的释放, 导致肝酶升高。但是这种理论却又被 Harrill 等^[24]的研究所质疑, Harrill 等提出肝细胞内可能存在一种特殊的肝细胞坏死的生物标志物 miR-122, 当使用依诺肝素后, 特定的生物标志物如 miR-122 会释放到血清中, 进而提示该药物会导致短暂的肝细胞坏死; 研究还表明, 在使用肝素后, 与细胞损伤相关的蛋白 HMGB1 也会增加, miR-122 和 HMGB1 在使用肝素后的几天内均达到峰值, 这些又与依诺肝素等 LMWH 直接损伤肝细胞导致坏死的观点一致。

4 结论

LMWH 作为抗凝治疗的一线药物在临床使用广泛, 由于类效应与普通肝素的肝损伤风险相似。LMWH 引起的 DILI 具有短潜伏期和可逆性, 但是肝功能康复时间较长, 同时接受 LMWH 治疗的患者具有很高的并发症风险且多数需要联合用药, 因此建议使用 LMWH 的前、中、后期密切监测肝功能。当发生持续和显著 LMWH 诱导的肝损伤时, 应根据患者的情况, 充分权衡利弊后调整治疗方案, 是否停药可参考美国 FDA 药物临床试验对于肝损害后停药标准^[25], 也可以考虑更换为其他类抗凝药物如维生素 K 抑制剂, 必要时还可予以保肝药物, 提高疗效。另外关于 LMWH 诱发患者肝功能障碍的作用机制目前仍不明确, 需要进一步深入研究。

REFERENCES

- [1] HAO C, SUN M J, WANG H M, et al. Low molecular weight heparins and their clinical applications[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019(163): 21-39.
- [2] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [3] LEO M, PONZIANI F R, NESCI A, et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: Case report and literature review[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7649-7654.
- [4] CARLSON M K, GLEASON P P, SEN S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: Case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(1): 108-113.
- [5] HUI C K, YUEN M F, NG I O, et al. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity[J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(6): 691-694.
- [6] ARORA N, GOLDBERGER S Z. Anticoagulants and transaminase elevation[J]. *Circulation*, 2006, 113(15): e698-e702.
- [7] BAKER E L, LOEWENTHAL T, SALERNO E, et al. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(7): 638-641.
- [8] 常艳, 王庆, 路聪哲. 低分子肝素钙引起肝损害 1 例[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(16): 1462.
- [9] 孙武. 低分子肝素钙注射液致转氨酶升高 1 例[J]. *中国医学创新*, 2009, 6(36): 15.
- [10] ZHOU H, CHEN S S. Low molecular weight heparin-induced hepatic dysfunction in 5 patients with pulmonary thromboembolism[J]. *Adverse Drug React J(药物不良反应杂志)*, 2010, 12(5): 346-348.
- [11] LEVINSON P, GLAUMANN H, SÖDERBERG M. Probable dalteparin-induced hepatotoxicity in a man with alpha-1-antitrypsin deficiency[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(11): 1764-1767.
- [12] 赵雪娇. 低分子肝素钙致肝酶升高 1 例[J]. *中外健康文摘*, 2014(18): 158.
- [13] HAHN K J, MORALES S J, LEWIS J H. Enoxaparin-induced liver injury: Case report and review of the literature and FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Drug Saf Case Rep*, 2015, 2(1): 17.
- [14] PIVARNIK K A, SCHIFFMAN F, SULLIVAN J, et al. Enoxaparin-induced hepatotoxicity: An under-recognised complication of enoxaparin therapy[J]. *BMJ Case Rep*, 2016(2016): bcr2016216592.
- [15] 杨洪伟, 赵丽萍. 低分子量肝素钙致严重肝损害 1 例[J]. *健康前沿*, 2017, 26(5): 245.
- [16] 王轍远, 张璠璠, 贾明璐, 等. 5 例疑似低分子肝素引起药物性肝损伤的病例分析[J]. *抗感染药学*, 2020, 17(2): 244-247.
- [17] MEHERSHAHI S, MANTRI N, KUMAR A, et al. Enoxaparin-induced liver injury[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2020, 14(2): 315-319.
- [18] FREEDMAN M D, LEESE P, PRASAD R, et al. An

- evaluation of the biological response to Fraxiparine, (a low molecular weight heparin) in the healthy individual[J]. J Clin Pharmacol, 1990, 30(8): 720-727.
- [19] COLWELL C W Jr, SPIRO T E, TROWBRIDGE A A, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group[J]. J Bone Joint Surg Am, 1994, 76(1): 3-14.
- [20] GIROLAMI B, PRANDONI P, ROSSI L, et al. Transaminase elevation in patients treated with unfractionated heparin or low molecular weight heparin for venous thromboembolism[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 1998, 4(2): 126-128.
- [21] ALBAN S. Adverse effects of heparin[J]. Handb Exp Pharmacol, 2012(207): 211-263.
- [22] DUKES G E Jr, SANDERS S W, RUSSO J Jr, et al. Transaminase elevations in patients receiving bovine or porcine heparin[J]. Ann Intern Med, 1984, 100(5): 646-650.
- [23] LIANG Y, LU Y L, CHE W X. Analysis of drug-induced liver damage in 111 cases[J]. Adverse Drug React J(药物不良反应杂志), 2004, 6(6): 374-378.
- [24] HARRILL A H, ROACH J, FIER I, et al. The effects of heparins on the liver: Application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(2): 214-220.
- [25] FORD R, SCHWARTZ L, DANCEY J, et al. Lessons learned from independent central review[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 268-274.
- 收稿日期: 2021-12-07
(本文责编: 李艳芳)

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com